

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38582 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 41/00, (74) Gemeinsamer Vertreter: JENAPHARM GMBH & CO. KG; Attn. CRAMER, Eva-Maria, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/04218

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 56 676.6 10. November 2000 (10.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Gerd [DE/DE]; Käthe-Kollwitz-Strasse 13, 07743 Jena (DE). RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). ERHART, Bernd [DE/DE]; Privatstrasse 03, 07768 Kahla (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA,

BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SK, SL, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 4-(17 α \$G(A) SUBSTITUTED 3-OXOESTRA-4,9-DIEN-11\$G(B)-YL)BENZALDEHYD-(1E OR 1Z)-OXIMES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-(17 α -SUBSTITUIERTEN-3-OXOESTRA-4,9-DIEN-11 β -YL)BENZALDEHYD-(1E ODER 1Z)-OXIMEN

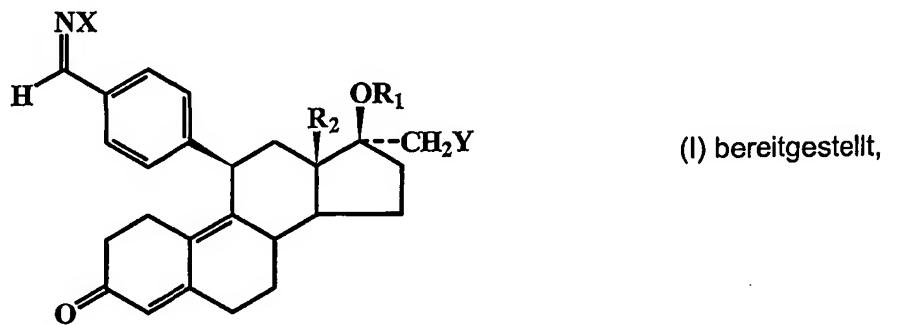
(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of 4-(17 α substituted 3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyde-(1E or 1Z)-oximes of general formula (I), where R₁ = H, C₁₋₆ alkyl or a C_nF_{2n+1} group; R₂ = C₁₋₄ alkyl, X = E- or Z-OH; and Y = O-C₁₋₆ alkyl, S-C₁₋₆ alkyl or O-CH₂C_nF_{2n+1}, where n = 1, 2 or 3, which produces the target compounds of formula (I) with high yield and selectivity.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyde-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I) bereitgestellt, worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₆-Alkylrest oder einen C_nF_{2n+1}-Rest bedeutet, R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet und Y eine OC₁₋₆-Alkylgruppe, SC₁₋₆-Alkylgruppe oder OCH₂C_nF_{2n+1}-Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist, das die Zielverbindungen der Formel (I) mit hoher Ausbeute und Selektivität liefert.

WO 02/38582 A2

Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I)

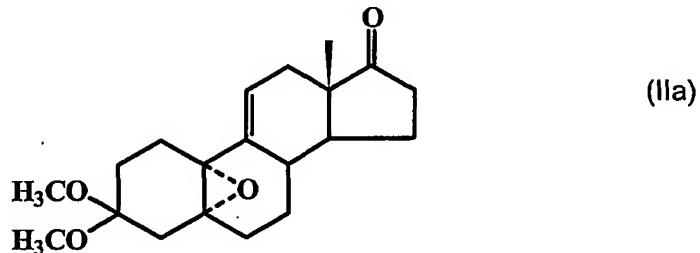


worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₆-Alkylrest oder einen C_nF_{2n+1}-Rest bedeutet, R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet und Y eine OC₁₋₆-Alkylgruppe, SC₁₋₆-Alkylgruppe oder OCH₂C_nF_{2n+1}-Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist.

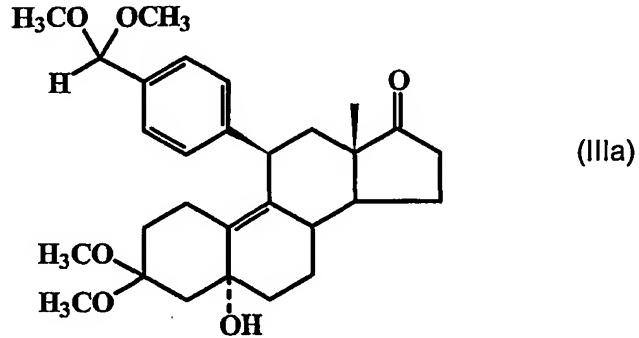
4-(17 α -substituierte-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oxime sind bereits bekannt. Substanzen dieser Art sind in der Patentschrift DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1) beschrieben. Die Verbindungen sind wegen der günstigen antigestagenen und geringen antiglucocorticoiden Wirkung von allgemeinem Interesse für die Behandlung einer Reihe von hormonabhängigen Erkrankungen der Frau wie beispielsweise der Endometriose.

Das bisherige Verfahren zu ihrer Herstellung geht von einem am C-3 als Ketal,

vorzugsweise dem als Dimethylketal geschützten $5\alpha,10\alpha$ -Epoxy-estr-9(11)-en-17-on (IIa)

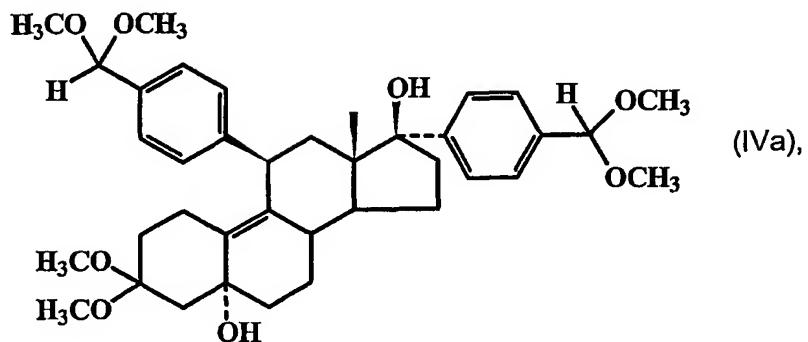


aus und erlaubt somit selektiv eine Vielzahl von verschiedenen 11 β -Aryl-substituierten Steroiden als auch von unterschiedlichen 17 α -substituierten Verbindungen herzustellen. In einem ersten Schritt wird das $5\alpha,10\alpha$ -Epoxid der Formel (IIa) durch eine durch Cu(I)Salze katalysierte Grignard-Reaktion mit einem 4-Brombenzaldehydketal, vorzugsweise dem 4-Brombenzaldehyddimethylketal, zu 11 β -Aryl-substituierten 5 α -Hydroxysteroiden der Formel (IIIa)



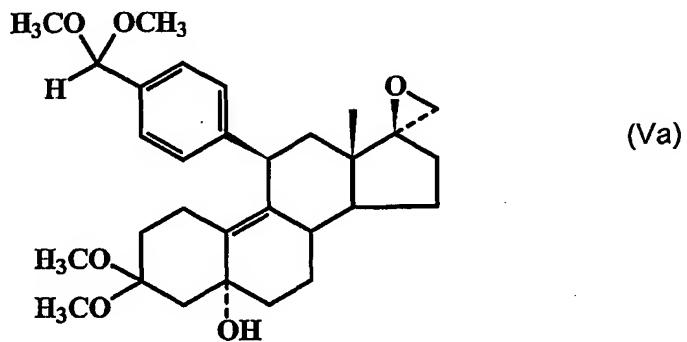
10 geöffnet. Die Ausbeuten des Verfahrens sind dabei nicht optimal, da auch ein Teil (3 bis 10 %) der 17-Oxogruppe angegriffen wird.

Es entstehen 11 β ,17 α -Bisaryl-substituierte Steroide der Formel (IVa)

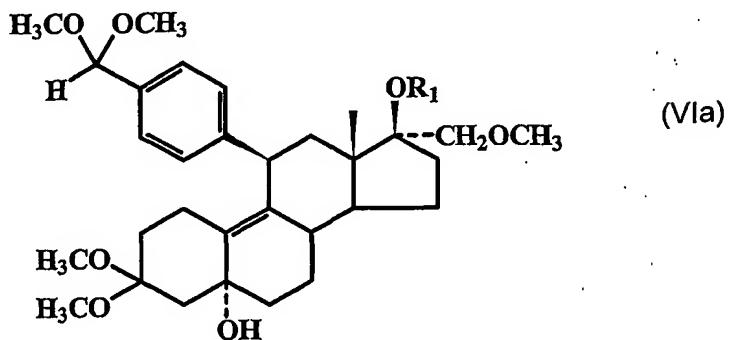


die sich nur aufwendig durch Chromatographie von den gewünschten 11 β -Monoaryl-substituierten Verbindungen der Formel (IIIa) abtrennen
5 lassen.

Das Gemisch der Verbindungen der Formel (IIIa) und (IVa) kann nach COREY und CHAYKOWSKY (J. Amer. chem. Soc. 84, 3782 [1962]) hauptsächlich in das Spiroepoxid der Formel (Va)

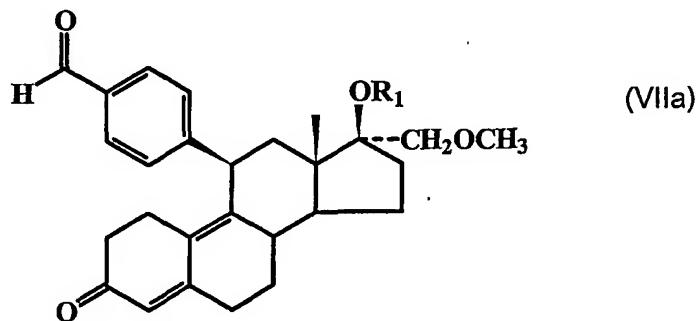


überführt werden, das durch Alkalimethylat zur 17 α -
10 Methoxyverbindung der Formel (VIa)



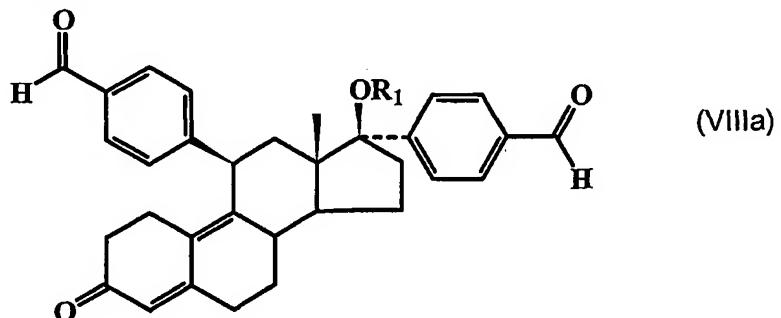
geöffnet wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom ist und die entweder direkt oder nach Umsetzung der 17β -Hydroxyl mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen wie Kalium-tert.-butanolat in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran (THF) oder Toluol in die 17β -

5 Ether der Formel (VIIa), worin R_1 einen C_{1-6} -Alkylrest ist, durch saure Hydrolyse in die Benzaldehyde der Formel (VIIIa)



Überführt wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-6} -Alkylrest ist. Die bei der Grignard-Reaktion als Nebenprodukte entstehenden $11\beta,17\beta$ -Bisarylsterioide der Formel (IVa) werden unter den genannten

10 Bedingungen ständig mitgeführt und letztlich zu den $11\beta,17\alpha$ -Bisaldehyden der Formel (VIIIa)



hydrolysiert, worin R_1 die vorstehend genannte Bedeutung hat. Diese Bisaldehyde der Formel (VIIIa) unterscheiden sich im Kristallisierungsverhalten und in ihren chromatographischen

15 Eigenschaften nur sehr geringfügig von den Monoaldehyden der Formel (VIIa) und sind nur schwer weitgehend quantitativ abzutrennen. Diese Nebenprodukte stören bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist deshalb ein effektiveres und technisch einfacheres Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I) zur Verfügung zu stellen, das den

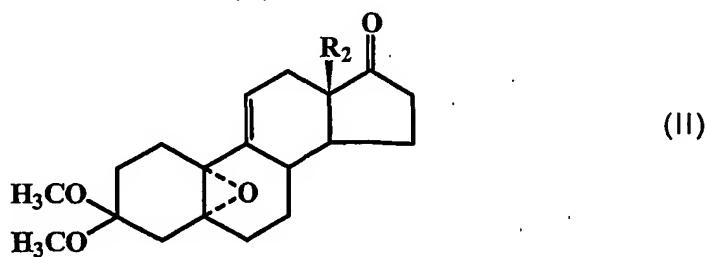
5 Angriff des Grignard-Verbindung am C-17 verhindert und dadurch mit höherer Ausbeute und Reinheit zu Verbindungen der Formel (I) führt.

Diese Aufgabe wird gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1 gelöst.

10 Dadurch, daß die 17-Oxogruppe vor der Grignardierung in die gewünschte 17 α -substituierte Verbindung überführt wird, wird die Bildung des Nebenprodukts der Formel (VIIIa) verhindert, wodurch die Zielverbindungen mit höherer Ausbeute und Reinheit erhalten werden. So kann beispielsweise ausgehend von der Verbindung (II) nach dem
 15 Verfahren gemäß DE 43 32 283 A1 der Aldehyd (VIIb) in ca. 5,6 % Ausbeute und entsprechend das Oxim (Ic) in ca. 3,8 % Ausbeute hergestellt werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich der Aldehyd (VIIb) nunmehr in ca. 25 % Ausbeute bzw. das Oxim (Ic) in ca. 17 % Ausbeute aus dem Olefin (IX) herstellen, ohne daß
 20 spezielle chromatographische Bedingungen für die Reinigung angewendet werden müssen.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben. Wegen weiterer Vorteile der Erfindung wird auf die folgende Beschreibung und die Ausführungsbeispiele
 25 verwiesen.

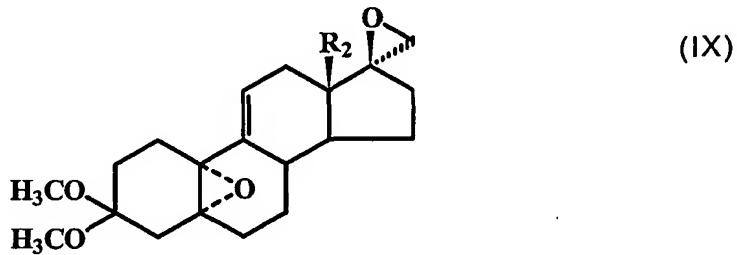
Erfindungsgemäß werden die 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-one der Formel (II)



in der R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet, mit einem aktiven Methylenreagens, hergestellt beispielsweise aus

Trimethylsulfoniumiodid und einer starken Base, wie Kalium-tert.-butanolat oder Kaliumhydroxid, in Lösungsmitteln, wie

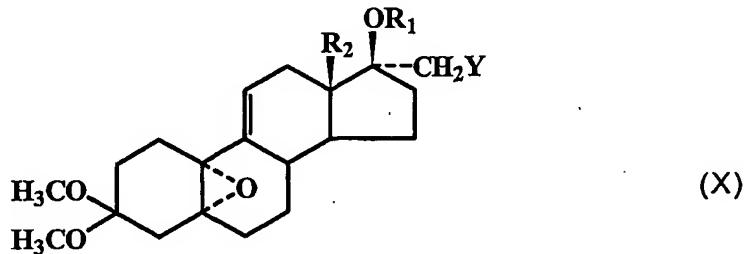
5 Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF) oder Toluol, in das 5 α ,10 α -Epoxy-17(S)-Spiroepoxid der Formel (IX)



umgewandelt, wobei R₂ die vorstehend genannte Bedeutung besitzt, das nach regio- und stereoselektiver Spaltung der 17-Spiroepoxygruppe durch Alkali- oder Erdalkalialkoholat, vorzugsweise durch

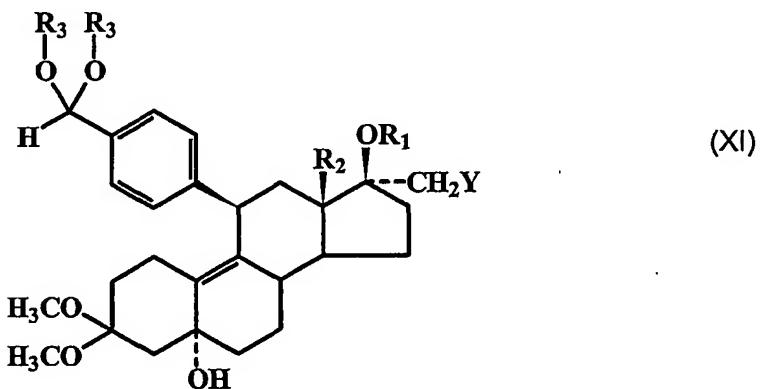
10 Natriummethanolat, durch Alkylmercaptane in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder Kalium-tert.-butanolat, alternativ direkt mit Alkalimercaptiden oder mit Perfluoralkylalkoholen in Gegenwart von Alkali, vorzugsweise Kalium-tert.-butanolat, in Lösungsmitteln, wie Methanol, DMF oder DMSO, zu den 17 α -substituierten Verbindungen

15 der Formel (X)



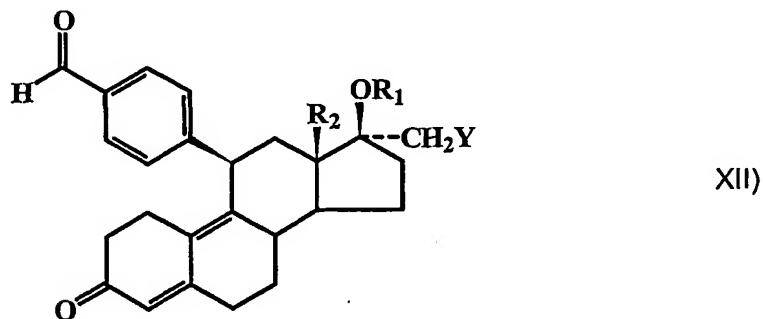
geöffnet wird, wobei Y eine OC₁₋₆-Alkylgruppe, SC₁₋₆-Alkylgruppe oder OCH₂C_nF_{2n+1}-Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist und R₁ ein Wasserstoffatom ist und R₂ die oben genannte Bedeutung besitzt, die

wahlweise durch Umsetzung der 17β -Hydroxylgruppe mit Halogenalkylverbindungen oder Halogenalkylfluoriden (Halogen = Cl, Br oder I) in Gegenwart von starken Basen wie Kaliumhydroxid, Alkoholaten, wie Kalium-tert.-butanolat, Silberfluoriden, Alkalimetallen 5 und Naphthalin oder Biphenyl in inerten Lösungsmitteln, wie Ethern, THF oder Toluol, in die 17β -Ether oder 17β -Fluoralkylether der Formel (X) umgewandelt werden, worin R_1 ein C_{1-6} -Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} – Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, und R_2 und Y die oben genannte Bedeutung haben. Die Verbindungen der Formel (X) werden mit 10 4-Brombenzaldehydketalen, wie dem 4-Brombenzaldehyd-1,1-ethylenketal oder dem 4-Brombenzaldehyd-1,1-dimethylketal, Magnesium und $Cu(I)Cl$ bei Temperaturen zwischen -35 °C und Raumtemperatur zu den entsprechenden 3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-11 β -benzaldehydketalen der Formel (XI)



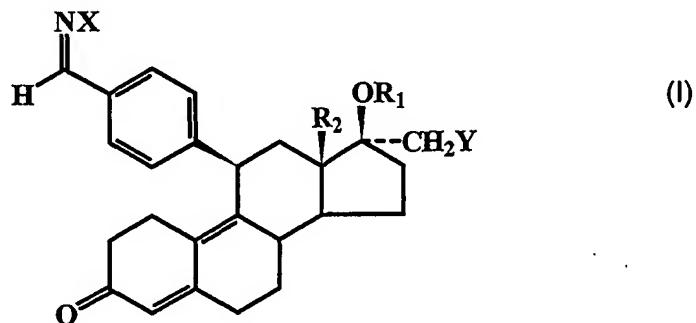
15 umgesetzt, worin R_3 für einen Methylrest oder eine Ethyldengruppe steht und R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die durch saure Hydrolyse der Schutzgruppen, beispielsweise mit verdünnter Essigsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure in Aceton, in die 11 β -Benzaldehyd-Derivate der Formel (XII) überführt werden,

20



worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und die Aldehydfunktion selektiv durch Hydroxylammoniumsalze, vorzugsweise Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Basen, vorzugsweise Pyridin oder Triethylamin, bei Raumtemperatur in ein

5 Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I)



umgewandelt wird, worin X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet, R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die umkristallisiert oder durch Chromatographie getrennt, gereinigt und als Einzelkomponenten isoliert werden.

10

Unter "Alkylrest" wird in der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest verstanden. Als C_{1-4} - bzw C_{1-6} -Alkylreste seien beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl-, 2-15 Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder 2,3-Dimethylbutylgruppe genannt. Unter C_nF_{2n+1} -Rest wird ein verzweigter oder geradkettiger Fluoralkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei Beispiele eine Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Heptafluor-n-propyl- oder Heptafluor-iso-propylgruppe sind.

20 Bevorzugt bedeuten R_1 und R_2 einen C_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe. Y bedeutet bevorzugt einen OC_{1-3} -Alkyl- oder SC_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-; 25 Methylthio- oder Ethylthiogruppe, oder Trifluorethoxygruppe. Die

Verbindungen der Formel (I), in denen R_1 ein C_nF_{2n+1} -Rest ist und/oder Y eine $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe ist, sind neu.

Am stärksten bevorzugt sind im Rahmen von Verbindungen der Formel (I) die folgenden Verbindungen:

- 5 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 10 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
- 15 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 20 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
- 25 4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 30 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 35 4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 40 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 45 4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 50 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim und
- 55 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim.

Die Verbindungen werden gut am Gestagenrezeptor gebunden, zeigen im Tierexperiment eine starke antigestagene Aktivität, besitzen eine partielle gestagene Aktivität und weisen nur eine geringe glucocorticoide Rezeptorbindung auf (DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1)).

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Beschreibung der Erfindung.

Beispiel 1

5 **4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ia)**

Stufe a

25 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on (IIa) werden in 200 ml DMSO gelöst und mit 34 g Trimethylsulfoniumjodid versetzt. 10 Anschließend gibt man 24 g festes Kalium-tert.-butanolat hinzu und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur, gießt in eiskalte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung ein, extrahiert mit Essigester, wäscht neutral, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 27 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiroepoxid (IXa) als klebrigen Schaum, der direkt in der 15 nächsten Stufe eingesetzt wird.

Stufe b

27 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiroepoxid (IXa) werden in 100 ml Methanol gelöst, unter Argon werden 100 ml 20 3N Natriummethylat-Lösung zugesetzt und die Mischung wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es wird abgekühlt, die Hälfte des Methanols wird abdestilliert und der Rest in Essigester aufgenommen, die Lösung wird mit Wasser versetzt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, über Natriumsulfat 25 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 29,5 g 3,3-Dimethoxy-17 α -(methoxymethyl)-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) als einen klebrigen Schaum, der direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Stufe c

30 10 g 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) in 50 ml abs. THF werden bei -35°C zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 2,7 g Magnesium, 25 g 4-

Brombenzaldehydethylenketal in 130 ml THF und 0,65 g Kupfer(I)chlorid, zugetropft. Man läßt nach 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, zersetzt mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert die Lösung mit tert.-Butylmethylether. Die 5 organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 16 g eines Rohproduktes aus dem durch Chromatographie an Kieselgel das 4-(3,3-Dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIa) isoliert wird.

10 Schmp. 111 bis 116 °C. α_D = -5 ° (CHCl₃). ¹H-NMR: 7,36 (d, 2H, J=8,1, H3'), 7,24 (d, 2H, J=8,1, H2'), 5,76 (s, 1H, PhCH), 4,67 (s, 1H, OH), 4,27 (d, 1H, J= 8,1, H-11 α), 4,02-4,14 (m, 4H, Etylenketal), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (s, 3H, OCH₃), 3,17 (d, 1H, J=9,0, CH₂O), 2,55 (s, 1H, OH), 0,46 (s, 3H, H-18),

15 **Stufe d**
45 g 4-(3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α -hydroxy-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIa) werden in 100 ml tert.-Butylmethylether gelöst, mit 1,2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 ml 20 Bicarbonat-Lösung wird mit Methylchlorid extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Zugabe von tert.-Butylmethylether fällt der 4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIa) als Rohprodukt aus, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt 25 und aus Essigester umkristallisiert wird.
Schmp. 235 bis 240° C. α_D = +209° (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, -CHO), 7,80 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,38 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,80 (s, 1H, H-4), 4,45 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,57 (d, 1H, J = 9,2, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).

30 **Stufe e**
33g 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIa) werden unter Argonschutz in 250 ml Pyridin

gelöst und mit 5,8 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Nach 2 Stunden wird in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (40 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 20 g 4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ia) [Schmp. 135 bis 145°C (EtOH/Wasser). α_D = +236° (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,00 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, HC=N), 7,45 (d, 2H, J = 8,2 , H-3'), 7,17 (d, 2H, J = 8,2 , H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,1, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 3,43 (s, 3H, OCH₂), 3,25 (d, 1H , J = 9,0, CH₂O), 0,48 (s, 3H, H-18)] und 1,5 g 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim (Ib) [Schmp. 135 bis 146°C (Aceton). α_D = +192°. ¹H-NMR: 8,56 (s, 1H, NOH), 7,86 (d, 2H, J = 8,4 , H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J = 8,4 , H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2 , H-11), 3,57 (d, 1H, J = 9,1 , CH₂O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,23 (d, 1H, J = 9,1, CH₂O), 0,54 (s, 3H, H-18).

Beispiel 2

20 **4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ic)**

Stufe a

29,5 g des in Beispiel 1, Stufe b hergestellten 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ols (Xa) werden unter Argon in 650 ml Toluol gelöst, mit 110 g Kalium-tert.-butanolat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft 70 ml Methyljodid in 30 ml Toluol innerhalb von 2 Stunden zu. Danach wird mit Wasser verdünnt, die Phasen werden getrennt, die organische Phase neutral gewaschen getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 30 g 3,3,17 β -Trimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxy-methylether (Xb) als gelbes Harz, das mit Hexan behandelt wird.

Schmp. 114 bis 118°C (Hexan). $\alpha_D = +7^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 6,00 (m, 1H, H-11), 3,57 (d, 1H, J = 10,3, CH₂O), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (d, 1H, J = 10,3, CH₂O), 3,28 (s, 3H, OCH₃), 3,19 (s, 3H, OCH₃), 3,13 (s, 3H, OCH₃), 0,88 (s, 1H, H-18).

5 Stufe b

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 24 g 4-Brombenzaldehydethylenketal und 2,0 g Magnesium in 140 ml THF, werden bei -35 °C 500 mg Kupfer(I)chlorid zugegeben. Man röhrt 20 Minuten bei dieser Temperatur und tropft eine Lösung von 10 g 10 3,3,17 β -Trimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethylether (Xb) in 40 ml THF zu. Anschließend läßt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, zersetzt den Ansatz mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die Lösung mit Essigester und wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie 15 mit Natriumsulfat und engt die Lösung im Vakuum ein. Das Rohprodukt, 4-(3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIb), (15 g) wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe c

20 15 g Rohprodukt 4-(3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIb) werden in 120 ml Aceton gelöst und mit 1,3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 1 Stunde wird neutralisiert und mit Wasser verdünnt. Dabei fällt der 4-[17 β -Methoxy-17 α -methoxymethyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIb) aus, der abgesaugt und in Aceton 25 umkristallisiert wird.

Schmp. 245 bis 250 °C (Aceton). $\alpha_D = +193^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,79 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,44 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,56 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,8, -CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).

Stufe d

Zu einer Lösung von 10 g 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIb) in 100 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur 1,75 g Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben und 5 die Mischung wird 2 Stunden gerührt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet mit Calciumchlorid und chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel. Man isoliert 7 g 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ic) [Schmp. 196 bis 198 °C (EtOH/H₂O)]. α_D = 10 +220° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,38 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,41 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18)] und 300 mg 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-15 4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyde-1Z-oxim (Id) [Schmp. 120 bis 138 °C (Aceton/n-Hexan)]. α_D = +217° (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,38 (s, 1H, NOH), 7,88 (d, 2H, J = 8,9, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J = 8,9, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,39 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,26 20 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Beispiel 3**4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ie)**25 **Stufe a**

4,16 g des in Beispiel 1, Stufe b hergestellten 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ols (Xa) werden portionsweise mit insgesamt 15,6 g Kalium-tert.-butanolat und 76 ml Iodethan in 405 ml Toluol bei 35 °C innerhalb von 14 h umgesetzt. Zur 30 Aufarbeitung wird auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser zugesetzt, wobei sich Salze lösen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Toluol nachextrahiert. Die Lösung wird gewaschen,

getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,2 g 3,3,-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 β -ethoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethylether (Xc) als Rohprodukt, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Stufe b

- 5 Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 5 g 4-Brombenzaldehydethylenketal und 0,45 g Magnesium in 60 ml THF, wird bei -35 °C 0,1 g Kupfer(I)chlorid zugegeben. Man röhrt 30 Minuten bei dieser Temperatur und tropft eine Lösung von 2,5 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 β -ethoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethylether (Xc) in 15 ml THF zu. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, zersetzt den Ansatz mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und isoliert nach üblicher Aufarbeitung das 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIc)
- 10 (4,5 g), das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird
- 15

Stufe c

4,5 g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIc) werden in 60 ml Aceton gelöst. Man fügt 1,6 g p-Toluolsulfonsäure zu und gießt nach 1 Stunde in Eisswasser ein. Der dabei ausfallende 4-[17 β -Ethoxy-17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIc) wird abgesaugt, getrocknet und aus Aceton/Hexan und erneut aus tert.-Butylmethylether umkristallisiert.

Schmp. 164 bis 167 °C. $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,80 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,43 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (m, 2H, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 1,10 (t, 3H, Ethyl), 0,51 (s, 3H, H-18).

Stufe d

- 30 1,7 g 4-[17 β -Ethoxy(17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIc) werden in 25 ml Pyridin mit 250 mg

Hydroxylaminhydrochlorid 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man in 100 ml Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet mit Calciumchlorid. Das Rohprodukt (1,7 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel 5 gereinigt. Man erhält 890 mg 4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (1e). Schmp. 184 bis 187 °C (Aceton/Hexan). α_D = +214° (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,10 (s, 1H, CH=N), 7,58 (s, 1H, OH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 10 3,62 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,36 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 1,11 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Beispiel 4

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (1f)

Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufen 1b 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b Natriumethylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird. Die Verbindung (1f) wird als farbloser Schaum isoliert. α_D = +226° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,71 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,2, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,2, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,1, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,55 (m, 2H, CH₂H₅), 3,25 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 2,17 (s, 1H, OH), 1,25 (t, 3H, CH₂H₅), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 5

4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (1g)

Die Herstellung der Verbindung (1g) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe b, wobei Natriumethylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird, 30 und gemäß Beispiel 2, Stufen 2a, 2b, 2c und 2d.

Schmp. 90 bis 95 °C tert.-Butylmethylether). α_D = +177° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,24 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 7,3,

H-11), 3,63 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,55 (m, 2H, C₂H₅), 3,44 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,26, 3,22 (2s, je 3H, OCH₃), 1,27 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18).

5

Beispiel 6

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropylloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ih)

Die Herstellung der Verbindung (Ih) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufen 1b, 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b Natriumisopropylat anstelle von 10 Natriummethylat verwendet wird.

Schmp. 192 bis 196 °C (Zersetzung; Diethylether). α_D = +186° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,08 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 6,6, H-11), 3,6 (m, CH₂), 3,59 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,23 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,02 (s, 1H, OH), 1,21 (m, 6H, 2xCH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 7

4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropylloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ii)

Die Herstellung der Verbindung (Ii) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe b mit Natriumethylat anstelle von Natriummethylat und gemäß Beispiel 2, Stufen 2a, 2b, 2c und 2d.

Schmp. 143°C (Zersetzung; Aceton/Hexan). α_D = +199° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,0 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,59 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3,43 (d, 1H, J = 10,2, CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 1,22 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18).

30

Beispiel 8**4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ij)**

Die Herstellung der Verbindung (Ij) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe 1b, 5 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b Natriumthioethylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird.

Schmp. 132 bis 137°C. α_D = +165° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,93 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 , H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 , H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 2,95 (d, 1H, J = 13,2, CH₂S), 2,90 (s, 3H, OH), 2,71 (d, 1H, J = 12,9, CH₂S), 10 2,6 (m, 2H, SCH₂-), 1,29 (t, 3H, SCH₂CH₃), 0,56 (s, 3H, H-18).

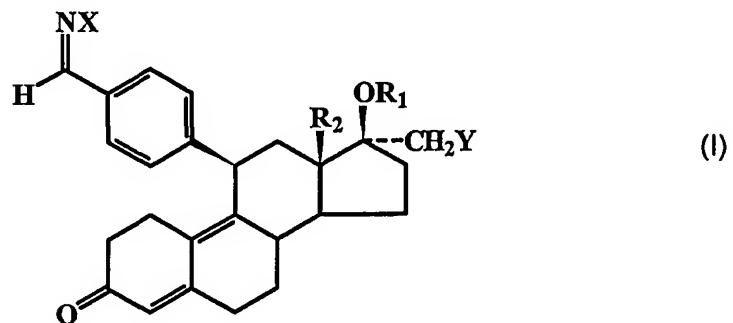
Beispiel 9**4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ik)**

Die Herstellung der Verbindung (Ik) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe 1b, 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b 1,1,1-Trifluorethanol und Kalium-tert.-butanolat anstelle von Natriummethylat verwendet wird.

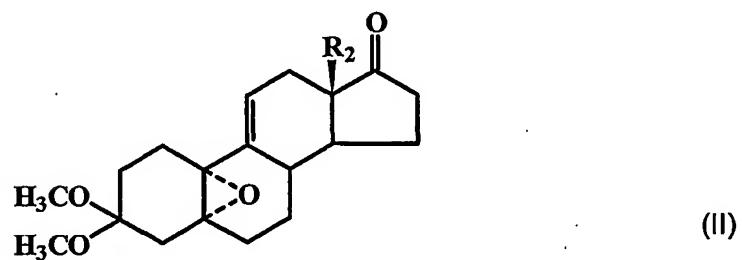
Schmp. 132 bis 136°C (Diethylether). α_D = +182° (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 , H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1 , H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,95 (m, 2H, OCH₂CF₃), 3,92 (d, 1H, J = 8,7, CH₂O), 3,82 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 0,55 (s, 3H, H-18).

Patentansprüche

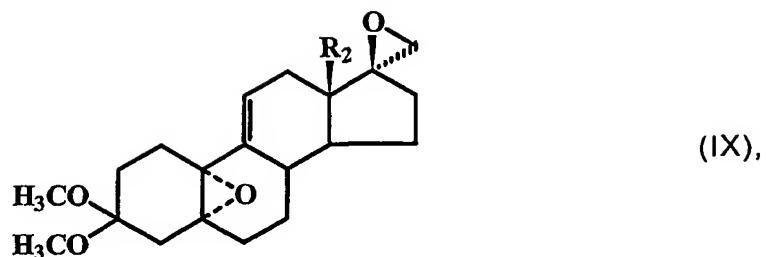
1. Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E) oder 1Z-oximen der 5 allgemeinen Formel (I),



worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₆-Alkylrest oder einen C_nF_{2n+1}-Rest bedeutet, R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet und Y eine OC₁₋₆-Alkylgruppe, SC₁₋₆-Alkylgruppe oder OCH₂C_nF_{2n+1}-Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist, dadurch gekennzeichnet, daß 10 ein 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on der Formel (II)

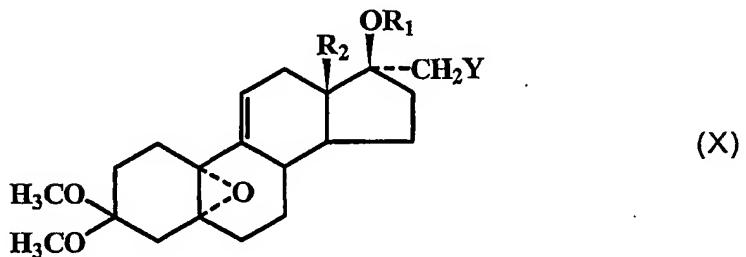


15 in der R₂ die vorstehend gegebene Bedeutung hat, mit einem aktiven Methylenreagens in einem inerten Lösungsmittel in ein 5 α ,10 α -Epoxy-17(S)-spiroepoxid der Formel (IX)



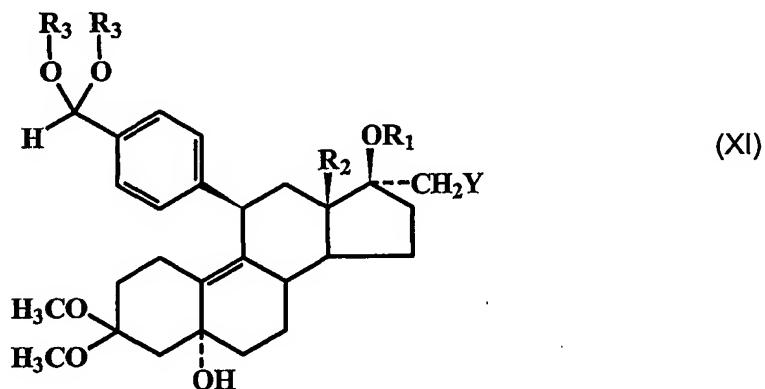
in der R₂ die vorstehend gegebene Bedeutung hat, umgewandelt wird, das nach regio- und stereoselektiver Spaltung der 17-Spiroepoxygruppe durch Alkali- oder Erdalkalialkoholat, durch 5 Alkylmercaptane in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder Kalium-tert.-butanolat, durch direkte Spaltung mit Alkalimercaptiden oder mit Perfluoralkylalkoholen in Gegenwart von Alkali in einem inerten Lösungsmittel zu einer 17 α -substituierten Verbindung der Formel (X),

10

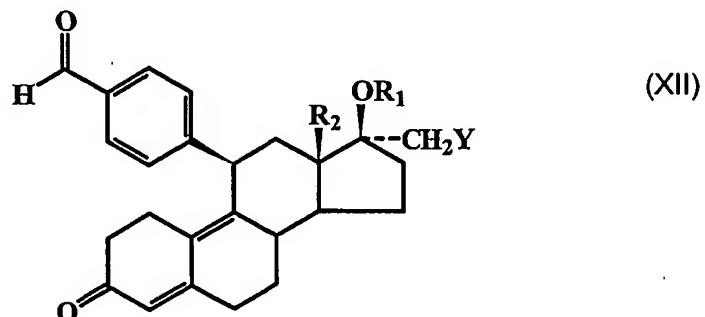


geöffnet wird, in der R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, Y eine OC₁₋₆-Alkylgruppe, SC₁₋₆-Alkylgruppe oder OCH₂C_nF_{2n+1}-Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist und R₂ die vorstehend gegebene Bedeutung hat, die gegebenenfalls durch Umsetzung der 17 β -Hydroxylgruppe mit Alkylhalogeniden oder Halogenalkylfluoriden 15 in Gegenwart von starken Basen in einem inerten Lösungsmittel in den 17 β -Ether oder 17 β -Fluoralkylether der Formel (X)

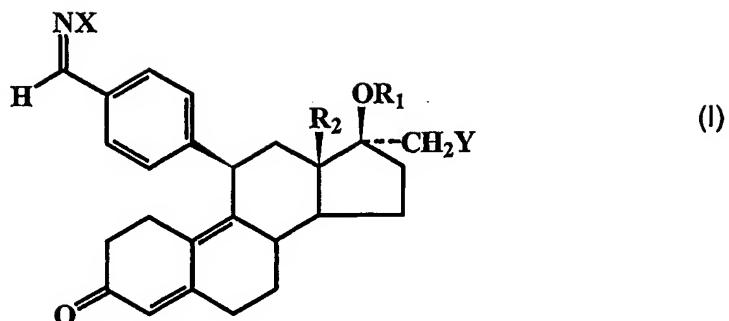
umgewandelt wird, worin R_1 ein C_{1-6} -Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, und R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die mit einem 4-Brombenzaldehydketal, Magnesium und $Cu(I)Cl$ bei Temperaturen zwischen -35 °C und Raumtemperatur zu dem entsprechenden 3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 α -CH₂Y-11 β -benzaldehydketal der Formel (XI)



umgesetzt wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom, ein C_{1-6} Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist; R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und R_3 für einen Methylrest oder eine Ethylidengruppe steht, die durch saure Hydrolyse der Schutzgruppen in ein 11 β -Benzaldehyd-Derivat der Formel (XII) überführt wird,



worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und die Aldehydfunktion selektiv durch Hydroxylammoniumsalze in ein Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I),



umgewandelt wird, worin X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es
5 den zusätzlichen Verfahrensschritt umfaßt, das Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I) durch Umkristallisation oder durch Chromatographie in die Einzelkomponenten zu trennen.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder Trifluormethylgruppe bedeutet.
- 15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder Trifluormethylgruppe bedeutet.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Y einen OC₁₋₃-Alkyl- oder SC₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe, oder Trifluormethoxygruppe bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
5 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
10 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
15 4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropylloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropylloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-
20 11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim und
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim hergestellt werden.